

60

Int. Cl.:

C 07 c, 69/74

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



62

Deutsche Kl.: 12 o, 25

D-1

Behördeneigentum

10

Offenlegungsschrift 2 050 658

11

Aktenzeichen: P 20 50 658.5

21

Anmeldetag: 15. Oktober 1970

22

Offenlegungstag: 25. Mai 1972

23

Ausstellungsriorität: —

30

Unionspriorität

31

Datum: —

32

Land: —

33

Aktenzeichen: —

34

Bezeichnung:

Vitamin-A-säure-isopropylester, diesen Ester enthaltende therapeutisch wirkende Mittel und Verfahren zur Herstellung des Esters

35

Zusatz zu:

—

36

Ausscheidung aus:

—

37

Anmelder:

Badische Anilin- & Soda-Fabrik AG, 6700 Ludwigshafen

Vertreter gem. § 16 PatG: —

38

Als Erfinder benannt:

Berg, Alex, Dr., 2000 Hamburg

Nürenbach, Axel, Dr., 6718 Grünstadt;

Schumacher, Horst, Dr., 6700 Ludwigshafen

39

Rechercheantrag gemäß § 28 a PatG ist gestellt

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DT-AS 1 068 709

DT-AS 1 158 505

CH-PS 404 637

GB-PS 1 028 226

US-PS 3 187 027

DT 2 050 658

Unser Zeichen: 0.Z. 27 090 B/0t

6700 Ludwigshafen, den 14.10.1970

Vitamin-A-säure-isopropylester, diesen Ester enthaltende therapeutisch wirkende Mittel und Verfahren zur Herstellung des Esters

Vitamin-A-säure und ihre funktionellen Derivate, wie ihre Ester, Salze, Amide und das Nitril, sind als Wirkstoff in kosmetischen Zubereitungen beschrieben. Darüberhinaus sind Vitamin-A-säure enthaltende Mittel zur Behandlung von Akne vorgeschlagen worden.

Es wurde nun gefunden, daß Vitamin-A-säure-isopropylester (VASIPE) in nicht vorhersehbarer Weise gegen verschiedene Hautkrankheiten wirksam ist. Zu nennen wären in erster Linie Akne und Hyperkeratosen (Ichthyosis) und Seborrhoe, außerdem Pruritus und Krauroris. Auch eine auffallend günstige Beeinflussung ausgesprochen maligner Hautkrankheiten ist hervorzuheben.

Als therapeutische Mittel, die den VASIPE enthalten, sind flüssige, salben- oder gelförmige und feste Zubereitungen zu nennen, in erster Linie Salben, Emulsionen (Typ Öl in Wasser und Wasser in Öl) und Puder. Geeignete Träger in den Zubereitungen sind z.B. Polyäthylenglykol, gegebenenfalls im Gemisch mit Äthyl-, Propyl- oder Isopropylalkohol. Die Zubereitungen können auch Öle und Fette enthalten. Als Träger- bzw. Hilfsstoffe seien beispielhaft angeführt Cetylalkohol, Walrat, Vaseline, Kakaobutter, Lanolin, Arachisöl, Glyzerin. Mischungen von zwei oder mehreren dieser Stoffe können ebenfalls zur Herstellung der Zubereitungen verwendet werden. Gelegentlich kann es zweckmäßig sein, den Zubereitungen Konservierungsmittel oder Stabilisatoren für den VASIPE zuzugeben. Andere Wirkstoffe, z.B. Antiphlogistika, Antihistaminika oder Anästhetika können mit dem VASIPE kombiniert werden, auch Vitamin-A und andere Vitamin-A-Derivate. Der Gehalt an VASIPE in den Zubereitungen kann z.B. 0,01 bis 10 Gew.%, bezogen auf die Zubereitung, vorzugsweise 0,1 bis 1 Gew.%, betragen.

209822/0950

488/70

BAD ORIGINAL

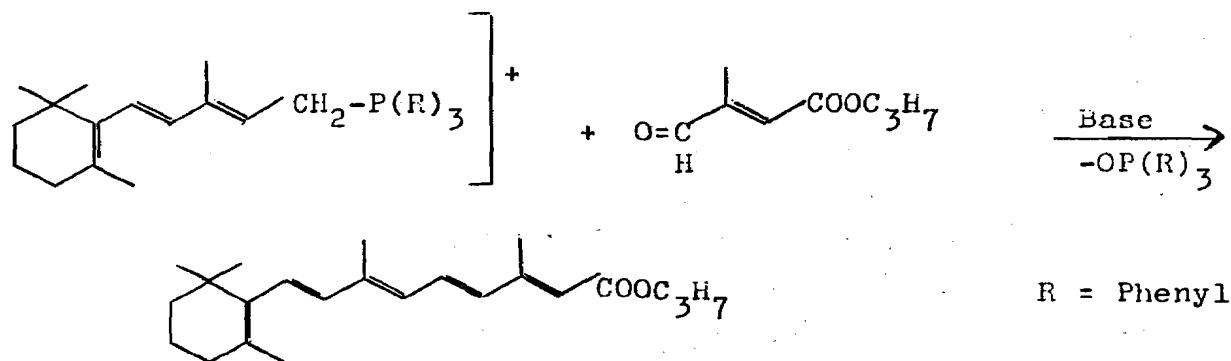
Der VASIPE kann auf an sich bekannte Weise durch

- a) Umestern von Vitamin-A-säure-estern, vorzugsweise Methyl- und Äthylester, mit Isopropylalkohol oder Isopropylestern, durch
- b) Umestern von Vitamin-A-säure-estern oder vorzugsweise Vitamin-A-säure mit Isopropylestern,
- c) Umsetzen von Vitamin-A-säurechlorid mit Isopropylalkohol,
- d) durch Umsetzen von Vitamin-A-säure mit Isopropyljodid oder
- e) durch Aufbauen des C_{20} -Gerüsts des Vitamin-A-säure-isopropyl-esters aus isoprenoiden Teilstücken hergestellt werden.

Die Umesterungen verlaufen basenkatalysiert, d.h. in Gegenwart von Alkalialkoholaten, wofür man im vorliegenden Fall vorteilhaft Isopropyl-, Äthyl- oder Methylalkohol benutzt. Vorteilhaft ist auch die Umesterung in Gegenwart von Molekularsieben. Als Isopropylester werden solche bevorzugt, deren Säuren sich leicht durch Destillation entfernen lassen, z.B. Acetat.

Als Basen für die Umsetzung von Vitamin-A-säure und Isopropyljodid können anorganische, z.B. Kaliumcarbonat, oder organische, d.h. Amine, z.B. Pyridin, benutzt werden.

Der Aufbau des C_{20} -Gerüsts mit Hilfe der Ylidsynthese (Wittig-Reaktion oder Wittig-Olefinierung) ist beispielsweise nach folgendem Schema ($C_{15} + C_5$) möglich:



209822/0950

BAD ORIGINAL 3 -

Die Kenntnis dieser Methode zur Herstellung von Carotinoiden gehört zum Fachwissen.

Beispiel 1

328 g Vitamin-A-säure-äthylester werden in 2 l Isopropanol gelöst. Nach Zugabe von 20 ml 30 %ige Natriummethylat-Lösung wird das Isopropanol bei 150 mm Hg abdestilliert. 4 mal wird je 1 l Isopropanol zugegeben und abdestilliert. Danach wird der Rückstand in 2 l Hexan gelöst, mit wenig Eisessig neutralisiert, mit Wasser gewaschen und eingeengt. Rohausbeute 290 g. Nach Kristallisation aus Isopropanol/Hexan werden 214 g Vitamin-A-säure-isopropylester erhalten. E_1^1 1350 (Cyclohexan).
 $355 \text{ m}, \mu$

Beispiel 2

300 g Vitamin-A-säure, 72 g wasserfreies Kaliumcarbonat und 480 g Isopropyljodid werden in 3000 ml Methyläthylketon 10 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Abfiltrieren und Einengen werden 335 g öliges Produkt erhalten, welches nach Zugabe von 335 ml Isopropanol und 50 ml Hexan bei -20°C kristallisiert. Nach dem Waschen mit kaltem Hexan und Trocknen im Stickstoff-Strom werden 193 g kristalliner VASIBE erhalten.

Fp. 46 - 47,5° E_1^1 1390 (Cyclohexan)
 $355 \text{ m}, \mu$

Beispiel 3

In einem Soxklet-Extraktor, gefüllt mit Molekularsieb 4Å, werden 20 g Vitamin-A-säure-äthylester, 100 ml Isopropanol, 200 ml Benzol und 2,5 g Natriumisopropanolat 48 Stunden gekocht. Die Reaktionsmischung wird in verdünnte Schwefelsäure gegossen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

Rohausbeute 17,8 g VASIBE; E_1^1 1300 (Cyclohexan).
 $355 \text{ m}, \mu$

209822/0950

BAD ORIGINAL

- 4 -

Beispiel 4Creme

0,1 g	Vitamin-A-säure-isopropylester
6,0 g	Glycerinmonostearat
6,0 g	Cetylalkohol
2,0 g	Hydroxylierter Fettalkohol (als ^R Cremophor O im Handel)
5,0 g	Paraffinöl
2,0 g	nichtionogenes Fettalkoholderivat (als ^R Cremophor A fest im Handel)
2,0 g	Wollfett
3,0 g	Propylenglykol
0,5 g	Zitronensäure
0,2 g	Sorbinsäure
ad 100,0 g	Wasser

Arbeitsanweisung:

Der Vitamin-A-säure-isopropylester wird in der auf 60°C erwärmten Fettschmelze von Glycerinmonostearat, Cetylalkohol, hydroxyliertem Fettalkohol, Paraffinöl, nichtionogenem Fettalkoholderivat und Wollfett gelöst. Hierzu wird unter Rühren die ebenfalls auf 60°C erwärmte Wasserphase, die Propylenglykol, Zitronensäure und Sorbinsäure enthält, zugegeben. Nach dem Erkalten gibt man die Creme über eine geeignete Emulgiermaschine (z.B. Gann-Emulgator).

Beispiel 5Zäpfchen

0,01 g	Vitamin-A-säure-isopropylester
ad 2,00 g	Hartfett DAB 7

209822/0950

BAD ORIGINAL

- 5 -

Arbeitsanweisung:

Das Hartfett wird auf 40°C erwärmt. Hierin wird unter Rühren der Vitamin-A-säure-isopropylester gelöst und die flüssige Masse in entsprechende Zäpfchengießformen ausgegossen. Nach dem Erstarren werden die Zäpfchen aus den Formen genommen.

Beispiel 6

Haarwasser

0,05 g	Vitamin-A-säure-isopropylester
2,0 g	Diisopropyladipat
0,7 g	Parfümöl
10,0 g	Wasser
ad 100,0 g	Isopropylalkohol

Arbeitsanweisung:

Vitamin-A-säure-isopropylester, Diisopropyladipat und Parfümöl werden in Isopropylalkohol gelöst. Hierzu gibt man unter Rühren den Wasseranteil.

Beispiel 7

Lotio

0,1 g	Vitamin-A-säure-isopropylester
2,5 g	Cetyl-stearyl-schwefelsaures-Natrium
5,0 g	Isopropylmyristat
0,5 g	Parfümöl
ad 100,0 g	Wasser

Arbeitsanweisung:

Cetyl-stearyl-schwefelsaures-Natrium und Isopropylmyristat werden auf ca. 50°C erwärmt. Hierin wird der Vitamin-A-säure-

209822/0950

BAD ORIGINAL

isopropylester ge löst. Unter kräftigem Rühren gibt man das auf 50°C erwärmte Wasser hinzu und läßt unter Rühren erkalten.

Beispiel 8

0,005 g Vitamin-A-säure-isopropylester
0,050 g Milchzucker
0,010 g mikrokristalline Zellulose
ad 0,070 g Talkum

Arbeitsanweisung:

Vitamin-A-säure-isopropylester, Milchzucker und Talkum werden gut gemischt und zu Dragéekernen von 0,07 g mit einem Durchmesser von 6 mm gepreßt. Diese Dragéekerne werden anschließend in üblicher Weise mit Zucker bis zu einem Gewicht von 0,13 g überzogen.

Beispiel 9

Gel

0,1 g Vitamin-A-säure-isopropylester
0,2 g Butylhydroxytoluol
1,2 g Carboxyvinylpolymerisat (als ^RCarbopol 940 im Handel)
30,0 g Athanol
3,0 g Polyoxyäthylensorbitanmonostearat
ad 100,0 g Wasser

Arbeitsanweisung:

Vitamin-A-säure-isopropylester, Butylhydroxytoluol und Polyoxyäthylensorbitanmonostearat werden in Alkohol gelöst. Carboxyvinylpolymerisat wird in Wasser unter Rühren gelöst. Beide Lösungen werden vereinigt und mit einem geeigneten Amin, wie Triäthylamin, Isopropanolamin oder Triäthanolamin auf einen pH-Wert von ca. 5 eingestellt.

Patentansprüche

1. Vitamin-A-säure-isopropylester
2. Vitamin-A-säure-isopropylester enthaltende therapeutische Mittel.
3. Verfahren zur Herstellung von Vitamin-A-säureisopropylester, dadurch gekennzeichnet, daß man
 - a) in einem Vitamin-A-säure-ester durch an sich bekannte Methoden der Umesterung den Alkoholrest durch den Isopropyl-Rest ersetzt
oder
 - b) Vitamin-A-säure mit einem Isopropylester umestert
oder
 - c) Vitamin-A-säurechlorid mit Isopropylalkohol umsetzt
oder
 - d) Vitamin-A-säure mit Isopropyljodid in Gegenwart von Basen umsetzt
oder
 - e) aus isoprenoiden Vorprodukten des Vitamin-A-säure-isopropylesters das C₂₀-Gerüst dieses Esters nach dem Phosphinylid-Verfahren (Wittig-Synthese) aufbaut.

Badische Anilin- & Soda-Fabrik AG

B

209822/0950